

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. August 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/54747 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 27/12, (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
27/56, 27/42, 27/58 US): DOT DÜNNSCHICHT- UND OBERFLÄCHEN-
TECHNOLOGIE GMBH [DE/DE]; Charles-Dar-
win-Ring 1a, 18059 Rostock (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00803 (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERBER, Thomas
[DE/DE]; Eichenweg 3, 18059 Papendorf (DE).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 25. Januar 2001 (25.01.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Anwalt: SCHNICK & FIEBIG; Schonenfahrerstr. 7,
18057 Rostock (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
- (30) Angaben zur Priorität:
100 03 824.7 28. Januar 2000 (28.01.2000) DE
100 60 036.0 2. Dezember 2000 (02.12.2000) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: INORGANIC RESORBABLE BONE SUBSTITUTE MATERIAL AND PRODUCTION METHOD

(54) Bezeichnung: ANORGANISCHES RESORBIERBARES KNOCHENERSATZMATERIAL UND HERSTELLUNGSVERFAHREN

(57) Abstract: The invention relates to an inorganic resorbable bone substitute material based on calcium phosphates and to a method for producing the same. The material is characterized in that it comprises a loose crystal structure, i.e. the crystallites are not tightly connected as in a solid body (ceramic), but they are interconnected via only a few molecular groups. The volume which is occupied by collagen in natural bone is provided in the material as interconnecting pores in the nanometer range. A second pore size, also interconnecting and in the range of a few micrometers, permits collagen fibers to grow inside during tissue formation. These fibers are nucleators for the inserting biomineralization (formation of the endogenous biological apatite). The material contains a third interconnecting pore category which is modeled on the spongiosa and thus ranges from approximately 100 µm to 1000 µm while enabling a vascularization of blood vessels such that the resorption and the bone regeneration not only occurs as the surface of healthy bone but also takes place throughout the entire defect. The high inner surface of the material permits the bonding of endogenous or synthetic growth factors. The invention also relates to a method for producing such a material which is characterized in that a highly viscous suspension of a sol of one or more oxides of the elements X (X = Al, Ca, Mg, P, Si, Ti, Zr) that is mixed with a crystalline powder is forced through a nozzle or a nozzle system and subsequently formed into any desired shape so that an open porous structure with a size corresponding to that of the filament diameters results by packing the fibers from the highly viscous suspension whose viscosity prevents the material from dispersing.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein anorganisches resorbierbares Knochenersatzmaterial auf der Basis von Calciumphosphaten und ein Verfahren zur Herstellung desselben. Das Material ist dadurch gekennzeichnet, dass es ein lockeres Kristallgefüge besitzt, d.h. die Kristallite sind nicht wie in einem Festkörper (Keramik) dicht zusammengefügt, sondern nur über einige Molekülgruppen miteinander verbunden. Das Volumen, das im natürlichen Knochen vom Kollagen eingenommen wird, ist in dem Material als interkonnektierende Poren im Nanometerbereich vorhanden. Eine zweite Porengröße, ebenfalls interkonnektierend und im Bereich von einigen Mikrometern, ermöglicht ein Einwachsen von Kollagenfasern bei der Gewebebildung. Diese Fasern sind Keimbildner für die einsetzende Biomineralisierung (Bildung des körpereigenen biologischen Apatits). Das Material enthält eine dritte interkonnektierende Porenkategorie, die der Spongiosa nachempfunden ist und damit im Bereich von ca. 100 µm bis 1000 µm liegt und damit ein Einwachsen von Blutgefäßen ermöglicht, wodurch die Resorption und die Knochenneubildung nicht nur als Front vom gesunden Knochen aus erfolgt, sondern aus dem gesamten Defekt heraus geschieht. Die hohe innere Oberfläche des Materials ermöglicht es, körpereigene oder synthetische Wachstumsfaktoren zu binden. Ferner wird ein Verfahren für die Herstellung eines derartigen Materials angegeben, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine hochviskose Suspension eines Sols eines oder mehrerer Oxide der Elemente X (X = Al, Ca, Mg, P, Si, Ti, Zr), versetzt mit einem kristallinen Pulver, durch eine Düse oder ein Düsensystem gedrückt und anschliessend in eine beliebige Form gebracht wird, so dass durch die Packung der Fäden aus der hochviskosen Suspension, deren Viskosität ein Verlaufen des Materials verhindert, eine offene Porenstruktur im Größenbereich der Fadendurchmesser entsteht.

WO 01/54747 A1

BEST AVAILABLE COPY



MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

ANORGANISCHES RESORBIERBARES KNOCHENERSATZMATERIAL UND HERSTELLUNGSVERFAHREN

- 5 Die Erfindung betrifft ein anorganisches resorbierbares Knochenersatzmaterial auf der Basis von Calciumphosphaten.

Die Transplantation von Knochen ist nach der Applikation von Blutbestandteilen die zweithäufigste Transplantationsform beim Menschen (Fox, R.: New bone The Lancet 339, 463f. (1992)). So wurden in den USA 1993 250000 Knochentransplantationen durchgeführt (Kenley et al.: Biotechnology and
10 bone graft substitutes. Pharmaceut. Res. 10, 1393 (1993)). Der Ersatz posttraumatischer, als Folge von Osteomyelitiden und Tumoroperationen auftretender sowie osteoporotischer Knochendefekte ist von eminenter klinischer Bedeutung, da nur auf diese Weise eine funktionell umfassende Rehabilitation möglich ist

Das als "goldener Standard" bezeichnete Verfahren der Entnahme autologen Knochens, meist aus
15 dem Hüftkamm, zieht zusätzliche Kosten, Risiken und Belastungen des Patienten nach sich und es bestehen Grenzen hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Knochenmenge. Die teilweise ausgedehnten Entnahmedefekte schmerzen oft noch sehr lange und es besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Zur Vermeidung dieser Probleme wurden verschiedene alloplastische und allogene Materialien entwickelt, von denen bisher keines klinisch zufriedenstellende Ergebnisse zeigte (Reuter,
20 F., Köbler, N.R.: Die Wiederherstellung des Unterkiefers. Dtsch. Ärzteblatt 96 A, 1054ff. (1996)). Bisherige Verfahren der Defektauffüllung oder -regeneration (Bankmaterial, Kunststoffe, anorganische Werkstoffe) haben Nachteile und Risiken wie Virusinfektion, fibröse Umgebungsreaktion, Avitalität oder fehlende Resorption.

Die Entwicklung einer innovativen Gruppe von anorganischen Biomaterialien als Alternative zur
25 autologen Osteoplastik stellt einen erheblichen Fortschritt dar, da eine Sekundäroperation mit ihren erhöhten Kosten, Risiken und Beschwerden vermieden werden kann und die Nachteile weiterer Verfahren, wie z.B. die Übertragung von Krankheiten (HIV, Hepatitis, Enzephalitis, u.a.) oder schwere Immunreaktionen auf das Implantat prinzipbedingt unterbleiben. Bei einer Verkürzung der Einheilphase bis zur Belastungsfähigkeit resultiert ein bedeutender Qualitätsgewinn für die
30 Betroffenen.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Knochengewebsregeneration kann auf drei verschiedene Arten erfolgen: Osteogenese, Osteoinduktion sowie Osteokonduktion (Kübler, N.R.: Osteoinduktion und -reparation. Mund Kiefer Gesichts Chir. 1, 2ff. (1997)). Osteokonduktion bedeutet aus vorhandenem Knochengewebe entspringendes Wachstum entlang einer Leitstruktur, während man eine Stimulation der Differenzierung von Lagergewebszellen zu Osteoblasten als Osteoinduktion bezeichnet. Osteogenese hingegen stellt eine Knochenneubildung aus vitalen, verpflanzten Knochenzellen dar.

Als wesentliche Forderung für ein Knochenersatzmaterial steht die Resorbierbarkeit. Knochen durchläuft kontinuierlich eine Phase eines Auf- und Abbaus, Remodeling genannt. Ein Knochenersatzmaterial soll nun an diesem Remodeling teilnehmen und damit in einer gewissen Zeit (je nach Defektgröße ca. 12 Monate) durch natürlichen Knochen ersetzt werden. Der Abbau des natürlichen Knochens erfolgt durch Osteoklasten. Bei einem idealen Knochenersatz soll die Resorption auch durch Osteoklasten erfolgen, da hiermit der Abbau des Materials an die Knochenneubildung gekoppelt ist. Alle anderen Resorptionsmechanismen laufen letztendlich über eine resorptive Entzündung, die – insbesondere wenn sie zu stark wird – immer einer Gewebeneubildung hemmt.

Knochen ist ein „Verbundmaterial“ aus einem anorganischen mineralischen Anteil und einem organischen Anteil (Kollagen).

Das Mineral ist biogenes Hydroxylapatit (HA), ein Calciumphosphat. Reines HA hat die Strukturformel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Biogenes HA weist dagegen einige Substitutionen auf. So finden sich Mg, F und Cl (< 1 wt %) gegen Ca substituiert und CO_3 -Gruppen anstelle von PO_4 -Gruppen (5,8 wt % in Knochen) (E.M. Carlisle: A possible factor in bone calcification, Science 167, pp.279-280(1970)). Die Kristallstruktur der Minerale ist hexagonal, wobei die Gitterparameter dem des synthetischen HA weitgehend entsprechen (Abweichungen in der 3. Dezimale, Angström-Bereich). Die zwischen den Kollagenfasern angeordneten Minerale weisen eine ausgeprägte Plättchenform auf. Die mittleren Abmessungen betragen 45 nm x 30 nm x 3 nm. Elektronenmikroskopische Untersuchungen belegen, dass es sich um Einkristalle mit Baufehlern handelt (E.M. Carlisle: In vivo requirement for silicon in articular cartilage and connective tissue formation in the chick, J. Nutr. 106, pp.478-484(1976)), wahrscheinlich hervorgerufen durch die genannten Substitutionen. Die Mikrostruktur des Kollagen-Mineral-Verbundes lässt sich kurz wie folgt beschreiben. Kollagenfibrillen ordnen sich entsprechend

- der äußeren Belastung zu parallelen Bündeln. Diese werden durch zwischen den Fibrillen angeordnete HA-Kristalle mechanisch verstärkt. Die Plättchen liegen dabei flach auf den Fibrillen, wobei die kristallografische c-Achse der Minerale parallel zur Fibrillenlängsachse orientiert ist. Der Ort der Anlagerung an die Kollagenfasern ist durch die hierarchische Struktur des Kollagens (Molekül –
- 5 Prokollagen (Tipelhelix) – Mikrofibrille) bestimmt. Prokollagenmoleküle lagern sich parallel mit einer charakteristischen Versetzung zusammen. In Längsrichtung findet man 35 nm-Lücken zwischen den Prokollagenmolekülen. Letztlich ergibt sich eine Struktur mit einer 64 nm-Periode (Parry, D.A.: The molecular and fibrillar structure of collagen and its relationship to the mechanical properties of connective tissue. *Biophys Chem.* 1988 Feb;29(1-2):195-209. Review). Aus dieser Basisstruktur
- 10 bilden sich durch orientiertes Zusammenlagern der Fibrillen mehr oder weniger komplizierte Überstrukturen (Sehnen, Lamellenknochen, Geflechtknochen; Strukturmodelle siehe (Arsenault, A.L.: Crystal-collagen relationships in calcified turkey leg tendons visualized by selected-area dark field electron microscopy. *Calcif Tissue Int.* 1988 Oct;43(4):202-12.), (Traub, W.; Arad, T.; Weiner, S.: Origin of mineral crystal growth in collagen fibrils. *Matrix.* 1992 Aug;12(4):251-5.) und (Landis, W.J.;
- 15 Hodgens, K.J.; Song, M.J.; Arena, J.; Kiyonaga, S.; Marko, M.; Owen, C., McEwen, B.F.: Mineralization of collagen may occur on fibril surfaces: evidence from conventional and high-voltage electron microscopy and three-dimensional imaging. *J Struct Biol.* 1996 Jul-Aug;117(1):24-35.)). Die Lücke zwischen den Prokollagenmolekülen wird als Ort der primären Keimbildung angesehen.
- 20 Für ein Knochenersatzmaterial ist es ideal, dass eine Porenstruktur, wie sie in der Spongiosa vorliegt, vorhanden ist. D.h. es müssen interkonnektierende Poren von ca. 0.2 mm bis 0.8 mm Durchmesser existieren. Dadurch ist es möglich, dass Blutgefäße in das Material einwachsen und somit der remodeling Prozess erst möglich wird.
- 25 Poröse Biokeramiken aus Tricalciumphosphat (TCP)/Hydroxylapatit (HA) und TCP/Monocalciumphosphat-monohydrat (MCPM) sind sowohl isoliert als auch in Kombination mit BMP sowie Knochenmarkzellen für Osteokonduktion und -induktion Gegenstand internationaler tierexperimenteller Forschungen (Wippermann, B. et al.: The influence of hydroxyapatite granules on the healing of a segmental defect filled with autologous bone marrow. *Ann. Chir. Gynaecol.* 88, 194ff
- 30 (1999); Anselme, K. et al.: Associations of porous hydroxyapatite and bone marrow cells for bone regeneration. *Bone* 25 (Suppl. 2), 51Sff. (1999); Niedhart, C. et al.: BMP-2 in injizierbarem

Tricalciumphosphat-carrier ist im Rattenmodell der autologen Spongiosaplastik biomechanisch überlegen. Z. Orthop. 137 (Suppl. I), VI-283 (1999); Penel, G. et al.: Raman microspectrometry studies of brushite cement: in vivo evolution in a sheep model. Bone 25(Suppl. 2), 81Sff. (1999); Brown, G.D. et al.: Hydroxyapatite cement implant for regeneration of periodontal osseous defects in humans. J Periodontol 69(2), 146ff (1998); Flautre, B. et al.: Volume effect on biological properties of a calcium phosphate hydraulic cement: experimental study in sheep. Bone 25 (Suppl. 2), 35Sff. (1999)). Die offeneporige gitterartige Struktur von resorbierbaren TCP/HA fördert die Regeneratbildung (Jansson, V. et al.: Knochen-/Knorpel-Regeneration in Bioimplantaten – Ergebnisse einer tierexperimentellen Studie. Z. Orthop. 137 (Suppl. I), VI-307 (1999)). Es gibt Hinweise, daß die Integration und Regeneration bei makroporösen HA-Keramiken durch Resorption, Mikrofraktur und erneute Osteokonduktion abläuft (Boyde, A. et al.: Osteoconduction in a large macroporous hydroxyapatite ceramic implant: evidence for a complementary integration and disintegration mechanism. Bone 24, 579ff. (1999)). Durch Kombination mit BMP (bone morphogenic protein (Meraw, S.J. et al.: Treatment of peri-implant defects with combination growth factor cement. J Periodontol 71(1), 8ff. (2000))) bzw. Osteoprogenitor-Zellen könnte eine weitere Steigerung des Regenerationspotentials durch zusätzliche Osteoinduktion erreicht werden.

Als Knochenersatz erweist sich ein Verbundmaterial aus organischen und anorganischen Materialien als ungünstig, da körperfremde organische Bestandteile Abstoßreaktionen des Körpers (Immunreaktionen) verursachen bzw. zu unerwünschten resorptiven Entzündungen führen.

In der Patentliteratur eine Vielzahl von porösen Keramiken als Knochenersatz beschrieben. In U.S. Patent 5,133,756; 1992 wird die Keramik aus der Spongiosa von Rinderknochen hergestellt und hat damit die geforderte Porenstruktur. Die gesamte organische Matrix wird entfernt und der keramische Anteil wird bei Temperaturen von 1100 °C bis 1500 °C getempert.

Ein anderes Verfahren (U.S. Patent 4 861 733; 1989) geht vom Gerüst natürlicher Korallen aus und wandelt das Kalziumcarbonat in einem hydrothermalen Prozeß in Calciumphosphat um. Der Vorteil dieser Verfahren ist, daß die Porenstruktur (Größenverteilung, Morphologie) ideal zum Einwachsen des Knochengewebes ist.

Der entscheidende Nachteil dieser Keramiken ist, daß sie nicht resorbierbar sind. Für die beschriebenen Materialien bedeutet das, daß das Knochengewebe zwar ausgezeichnet in die

Porenstruktur hinein wächst. Das feste Kristallgefüge der Keramik ist jedoch nicht am Knochenremodeling beteiligt. Es bleibt daher ein Fremdkörper und beeinflusst die mechanischen Eigenschaften. Insbesondere beim Knochenwachstum kommt es zu Entzündungen im Übergang vom Gewebe zur Keramik.

5

Resorbierbare Keramiken werden auf der Basis von Tricalciumphosphat beschrieben (US 5141511, 1992). Auch hierbei handelt es sich um ein festes, durch Sinterprozesse entstandenes Kristallgefüge. Poren werden nur in der Größenordnung der Spongiosa in das Material eingebracht. Die Resorption erfolgt auf der Basis der Löslichkeit des Tricalciumphosphates. Damit tritt lokal eine

10 erhöhte Ionenkonzentration auf und es kommt zu einer resorptiven Entzündung.

Bioaktive Gläser werden ebenfalls als Knochenersatzmaterial angeboten (US 6054400, 200; US 5658332, 1997). Das anorganische Material liegt hier als glasiger Festkörper vor. Poren in der Größenordnung der Spongiosa erlauben ein Einwachsen des Gewebes. Kleinere Poren liegen in dem

15 Material nicht vor.

Auch Glaskeramiken werden als Knochenersatz angeboten (US 59981412, 1999). Sie sind mit den bioaktiven Gläsern zu vergleichen, wobei das Calciumphosphat als kristalline Komponente in einer Glasmatrix vorliegt.

20 Als weitere Stoffgruppe für den Einsatz als Knochenersatz wurden Calciumphosphatzemente entwickelt (US 5997624, 1999; US 5525148, 1996). Entscheidender Nachteil dieser Stoffgruppe ist es, dass keine definierten interkonnektierenden Poren in das Material eingebracht werden, womit sie auf sehr kleine Knochendefekte beschränkt sind.

25 Der vorliegenden Erfindung liegt demgegenüber die Aufgabe zugrunde, einen Knochenersatzwerkstoff zu liefern, der eine Bildung von Knochengewebe unterstützt (der also osteokonduktiv bzw. osteoinduktiv ist) und der über die natürlichen Prozesse des Knochenremodeling resorbiert wird. Ferner soll ein Herstellungsverfahren für einen derartigen Knochenersatzwerkstoff angegeben werden.

30

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Material mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Das Material besitzt ein lockeres Kristallgefüge von Calciumphosphaten, d.h. die Kristallite sind nicht wie in einem Festkörper (Keramik) dicht zusammengefügt, sondern nur über einige Molekülgruppen miteinander verbunden. Das Volumen, das im natürlichen Knochen vom Kollagen eingenommen wird, ist in dem Material als interkonnektierende Poren im Nanometerbereich vorhanden. Eine zweite Porengröße, ebenfalls interkonnektierend und im Bereich von einigen Mikrometern, ermöglicht ein Einwachsen von Kollagenfasern bei der Gewebebildung. Diese Fasern sind Keimbildner für die einsetzende Biomineralisierung (Bildung des körpereigenen biologischen Apatits). Das Material enthält eine dritte interkonnektierende Porenkategorie, die der Spongiosa nachempfunden ist und damit im Bereich von ca. 100µm bis 1000µm liegt und damit ein Einwachsen von Blutgefäßen ermöglicht, wodurch die Resorption und die Knochenneubildung nicht nur als Front vom gesunden Knochen aus erfolgt, sondern aus dem gesamten Defekt heraus geschieht.

Durch die Porenstruktur ist das entwickelte Material hervorragend geeignet, körpereigene (z.B. Knochenmarksflüssigkeit) oder körperfremde (z.B. BMPs) osteoinduktive Komponenten aufzunehmen. Hierdurch wird eine extreme Gewebefreundlichkeit und damit ein schnelles Einwachsen von Knochengewebe erreicht.

Das lockere Kristallgefüge macht eine Resorption durch Osteoklasten möglich.

Als Calciumphosphat wird vorrangig ein Hydroxylapatit verwendet, das in der Kristallitgröße dem biologischen Apatit angepasst ist. Eine zweite lösliche Calciumphosphatkomponente (β-Tricalciumphosphat oder Brushit) kann als lokaler Calciumphosphatliferant für die an den Kollagenfasern beginnende Biomineralisierung gewählt werden. Die löslichen Komponenten sollen in der Konzentration vorliegen, dass keine bzw. nur eine geringe resorptive Entzündung auftritt, die die Gewebeneubildung nicht verhindern soll.

25

In der Literatur wird zunehmend vom positiven Einfluss von SiO₂ auf die Kollagen- und Knochenbildung berichtet.

Die Ergebnisse wurden sowohl bei in vitro als auch bei in vivo Experimenten erhalten.

Calisle (E.M. Carlisle: A possible factor in bone calcification, Science 167, pp.279-280(1970)) berichtet, dass Silizium ein wichtiges Spurenelement bei der Bildung und Mineralisation der Knochen ist. Siliziummangel erzeugt bei Hühnern und Ratten im Tierexperiment einen defekten Knochenaufbau

30

- (E.M. Carlisle: In vivo requirement for silicon in articular cartilage and connective tissue formation in the chick, J. Nutr. 106, pp.478-484(1976)). Das Silizium wird von verschiedenen Autoren in unterschiedlichen Formen bei den Experimenten verwendet. So nutzen Keeting et al. (P.E. Keeting et al.: Zeolite A increases proliferation, differentiation, and transforming growth factor β production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro, J. of bone and mineral research, Vol.7, Nr.11, pp. 1281-1289(1992)) siliziumhaltige Zeolite A für ihre Experimente und stellen einen positiven Einfluss auf das Zellwachstum und die Zellteilung von kultivierten Zellen einer humanen Zelllinie fest. Hierbei ist natürlich wichtig, dass damit auch andere Elemente, wie z.B. Aluminium, mit einer negativen Wirkung in das System gelangen.
- 10 Der Einfluss von Silizium auf die Knochenbildung wird von Reffitt et al. (D. Reffitt et al.: Silicon stimulated collagen type I synthesis in human osteoblast-like cells, Bone 23(5), p.419(1998)) in vitro an Zelllinien untersucht. Es wird eine Stimulierung der Kollagen Typ I Synthese festgestellt.
- Im Tierexperiment wurde der Knochenmasseverlust von osteoporotischen Ratten untersucht (H. Rico et al.: Effect of silicon supplement on osteopenia induced by ovariectomy in rats, Calcif. Tissue Int. 66(1), pp. 53ff(2000)). Hierbei wurde festgestellt, dass Ratten, die 500mg Si pro kg Nahrung erhielten, keinen Knochenmasseverlust zeigten im Gegensatz zu den Tieren, die kein Si in der Nahrung hatten. Lyu (K. Lyu, D.Nathason, L. Chou: Induced osteogenesis in vitro upon composition and concentration of silicon, calcium, and phosphorous. Sixth World Biomaterials Congress Transactions 2000, 1387) stellt mit in vitro Experimenten fest, dass Si eine bedeutende Rolle bei der
- 15 Osteogenese spielt und eine Korrelation zwischen Osteogeneseaktivität und Si-Konzentration (von 10 bis 100ppm Si im Kulturmedium) besteht.

Der positive Aspekt des SiO_2 bei der Knochenbildung wird durch das beschriebene Knochenersatzmaterial aufgegriffen, indem in das lockere Kristallgefüge des Knochenersatzmaterials

25 nanoporöses SiO_2 eingefügt wird. Es wird nanoporöses SiO_2 gewählt, um zum Einen eine gute Löslichkeit zu realisieren und zum Anderen eine hohe innere Oberfläche zu gewährleisten.

Ein Verfahren zur Lösung der der Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe weist die Maßnahmen des Anspruchs 6 auf. Sie bestehen darin, daß eine hochviskose Suspension, bestehend aus einem Sol

30 eines oder mehrere Oxide der Elemente X ($X=\text{Al, Ca, Mg, P, Si, Ti, Zr}$), versetzt mit einem kristallinem Pulver, durch eine Düse oder eine Düsensystem gedrückt und anschließend in eine beliebige Form

gebracht wird, so daß durch die Packung der Fäden aus der hochviskosen Suspension, deren Viskosität ein Verlaufen des Materials verhindert, eine offene Porenstruktur im Größenbereich der Fädendurchmesser entsteht, die Fäden sich aber durch den noch nicht abgeschlossenen Gelübergang an den Berührungsstellen verbinden.

- 5 Durch diese offenen Poren, deren Größe von 50 µm bis einige 1000 µm reicht, also in einem wesentlich größerem Bereich als die durch den Sol-Gel-Prozeß hergestellten Poren liegt (Patent De 198 25 419 A1), ist ein schnelles Einwachsen von Gewebe und insbesondere von Blutgefäßen möglich. Eine Resorption des Materials ist damit erst gewährleistet.

- 10 Zur Herstellung der hochviskosen Suspension wird Calciumphosphatpulver oder -granulat, das durch die verwendete Komponente, die Korngrößenverteilung, die Morphologie, den Kristallinitätsgrad und vorhandene Gitterdefekten variierbar ist, mit einem Sol eines oder mehrerer Oxide des Elementes X (X = Al, Ca, Mg, P, Si, Ti, Zr) möglichst homogen vermischt.

- Anschließend wird das Gemisch in einen Behälter so gefüllt, daß sich keine Luft in dem geschlossenen Behälter befindet und der Behälter wird um eine horizontale Achse gedreht, um ein
15 Absinken der schwereren Feststoffanteile zu verhindern.

Der Durchmesser der Düse bzw. der Düsen liegt vorzugsweise im Bereich von 50 µm bis 1000 µm, wobei mit 200 µm eine Werte erreicht wird, der dem Durchmesser der Trabekel im Knochen entspricht und technisch gut zu realisieren ist.

- 20 Die durch die Düsen oder das Düsensystem entstehenden Fäden aus der hochviskosen Suspension werden derart in die beliebige Form, wie Zylinder, Hohlzylinder oder Kugelschalensegment gedrückt, daß die durch die Packung der Fäden determinierten Poren einen bestimmten Volumenanteil von bevorzugt 50% erhalten und eine Verbindung der sich berührenden Fäden gewährleistet ist.

- Die Viskosität der die Fäden bildenden Suspension darf nicht so niedrig sein, daß die Fäden
25 ineinander verlaufen.

Gegebenenfalls, insbesondere wenn sehr dünne Fäden hergestellt werden sollen, kann es notwendig sein, die Viskosität nach Passieren der Düse bzw. der Düsen zu erhöhen, um zum einen ein Verstopfen der Düsen zu verhindern (geringere Viskosität) und zum anderen ein Verlaufen der Fäden zu vermeiden (höhere Viskosität).

Das wird dadurch erreicht, daß der Suspension nach Verlassen der Düse(n) schnell Lösungsmittel entzogen wird. Das kann durch eine schnelle Temperaturerhöhung und bzw. oder durch eine Verringerung des Partialdruckes des Lösungsmittels erfolgen. Am einfachsten erweist es sich, die Fadenpackung mit heißer trockner Luft zu spülen.

- 5 Um die Festigkeit des hochporösen Formkörpers zu verbessern, kann die Packung der Fäden mit einer Suspension gleicher Zusammensetzung wie die Ausgangssuspension getränkt werden, wobei hierbei eine Viskosität der Suspension gewählt wird, die gewährleistet, dass Teile der Suspension zwischen den Fäden hängen bleibt und mit der Gelbildung eine bessere Verknüpfung der Fäden ermöglicht und gleichzeitig ein Verstopfen der großen interkonnektierenden Poren verhindert.

10

Vor dem Trocknen des Formkörpers erfolgt ein Altern der Gelstruktur. Eine gesättigte Lösungsmittelatmosphäre verhindert das vorzeitige Trocknen.

Das Trocknen wird anschließend bei einer Temperatur von bevorzugt 90-150°C 2 Stunden lang durchgeführt. Das Gel bleibt dann in einem nanoporösem Zustand, was die Resorption erleichtert. Soll

- 15 die Festigkeit erhöht werden erfolgt eine Temperaturbehandlung in einem Bereich zwischen 600°C und 800°C.

Nach dem Trocknen erfolgt ein Puffern des hochporösen Formkörpers bevorzugt mit Phosphatpuffer bei pH 7,2.

Der danach erforderliche Trocknungsprozeß wird mit einer Sterilisation verbunden.

20

Die Erfindung wird im folgenden an Hand von Beispielen erläutert. Sie ist jedoch auf diese Beispiele nicht beschränkt.

Beispiel 1

Die Abbildung.1 zeigt eine transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen von Schnitten des in Epoxid eingebetteten Biomaterials. Die glatten Flächen sind die mit Epoxid gefüllten Poren. Deutlich zu erkennen ist das lockere Kristallgefüge, das durch unterschiedliche Calciumphosphatpulver mit unterschiedlicher Kristallmorphologie beeinflusst werden kann. Für dieses Beispiel wurde beim Calciumphosphat ein Verhältnis 60% Hydroxylapatit (HA) und 40% β Tricalciumphosphat (TCP) gewählt. Die größeren Kristallite in der Abbildung sind die löslichen β TCP Anteile.

Die Porosität hat die Größenordnung der Kristallite. So existiert eine große Oberfläche, die in vivo von Körperflüssigkeit benetzt wird.

Die Abbildung demonstriert gleichzeitig, daß im μm -Bereich ausgeprägte interkonnektierende Poren existieren (hier durch die TEM-Präparation mit Epoxid gefüllt), die ein ungehindertes Einwachsen von Kollagenfasern erlauben.

Göttinger Minischweine wurden für die Tierexperimente genutzt. Die Tiere waren adult (ein Jahr alt) und hatten ein Gewicht zwischen 25 und 30 kg. Die Knochendefekte überschritten die kritische Größe von 5 cm^3 ; ihre Abmessungen betragen ca. $3,0\text{cm} \times 1,5\text{cm} \times 1,5\text{ cm}$. Sie wurden in den Unterkiefer gesetzt, komplett mit dem Knochenersatzmaterial gefüllt und mit Periost geschlossen. Nach 5 Wochen wurden die Schweine getötet, und die Unterkiefer entnommen und röntgenologische, histologische und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt. Die Tierversuche wurden nach 5 Wochen ausgewertet, um das Anfangsstadium der Knochenregeneration zu studieren.

Im Randbereich ist eine gute Verknöcherung nachzuweisen. Histologische Schnitte aus dem Randbereich dokumentieren eine sehr gute Knochenbildung. Das Biomaterial wird von jungen Knochen z.T. ummantelt (Abb.2).

Es sind schon nach 5 Wochen deutliche Anzeichen der Resorption zu erkennen. Das ursprünglich „runde“ Material hat Kanten und Ecken bekommen und zeigt Einbuchtungen, wie sie typisch für Osteoklastenaktivitäten sind (Abb. 3). Zudem ist zu erkennen, dass die Mikrometerporen des Materials von organischem Material durchsetzt sind. Die REM-Aufnahmen bestätigen das eindrucksvoll. In Abbildung 4 ist eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Schnittes aus der Mitte des Defekts und eine Ausschnittsvergrößerung dargestellt. Im gesamten Defekt - auch

zentral, wo die Knochenbildung noch nicht soweit vorangeschritten ist - sind die Mikroporen von Kollagenfasern durchzogen, die wiederum deutlich eine Mineralisierung zeigen.

Die Abbildung 5 zeigt einen demineralisierten histologischen Schnitt (Hämalaun Eosin). Es ist zu erkennen, dass die großen Poren des Biomaterials ein vom Rand beginnendes Einwachsen von Blutgefäßen erlauben.

Beispiel 2

Die Abbildung 6 zeigt eine transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von Schnitten des in Epoxid eingebetteten Biomaterials. Die glatten Flächen sind wiederum die mit Epoxid gefüllten Poren.

Deutlich zu erkennen ist das lockere Kristallgefüge, das sich von dem in Abbildung 1 unterscheidet. Für dieses Beispiel wurde als Calciumphosphat reines Hydroxylapatit (HA) verwendet.

Die Porosität hat die Größenordnung der Kristallite. So existiert eine große Oberfläche, die in vivo von Körperflüssigkeit benetzt wird.

Die Abbildung demonstriert gleichzeitig, daß im µm-Bereich ausgeprägte interkonnektierende Poren existieren (hier durch die TEM-Präparation mit Epoxid gefüllt), die ein ungehindertes Einwachsen von Kollagenfasern erlauben.

Beispiel 3

60 ml Tetraethoxysilan werden unter Rühren 18 ml Wasser und 18 ml Salzsäure Masslösung zugegeben.

Nach der Hydrolyse wird diesem Ansatz ca. 60 g Hydroxylapatit und 40 g β Tricalciumphosphat zugegeben. Diese Suspension wird in einem geschlossenen zu 100% gefüllten Gefäß um eine horizontale Achse gedreht, um eine Ablagerung der Phosphate am Boden zu verhindern.

Nach 2 Stunden ist die Viskosität so hoch, daß das Sol durch eine Düse mit 1 mm Durchmesser gedrückt wird und stabile Fäden erzeugt, die als zufällige Packung in eine rechteckige Form gebracht werden, daß die Fäden ca. 50% Raumauffüllung ergeben.

Die Probe wird nun 12 h im Exikator bei gesättigtem Ethanol dampf gelagert. Anschließend erfolgt eine Trocknung bei 120 °C 2 h in einem Ofen.

Nach dem Trocknungsprozeß wird mittels Phosphatpuffer ein pH-Wert von 7.2 eingestellt.

Die Proben werden an der Luft getrocknet, später bei 200°C (Aufheizrate: 1°C/min; Dauer: 3 Stunden) getrocknet und sterilisiert.

Die Tierexperimente wurden mit Göttinger Minischweinen (ausgewachsen, ca. 60 kg schwer) durchgeführt. Dabei wurde ein ca. 5 cm³ großer Defekt im Unterkiefer gesetzt und mit dem Material gefüllt. Nach fünf Wochen wurden die Schweine getötet, um das Anfangsstadium der Regeneration des Defekts auszuwerten. Eine lichtmikroskopische Abbildung eines histologischen Schnitts ist in Abbildung 7 dargestellt. Es ist ein extrem schnelles Wachstum des Knochens (einschließlich von Blutgefäßen) in den Poren des Knochenersatzmaterials und eine Resorption des Materials zu erkennen. (A- Knochen des Unterkiefers; B - neugebildeter Knochen; C - Reste des Knochenersatzmaterials; D - Blutgefäße in den Poren des Materials). Die ursprünglich fadenförmige Struktur hat sich durch Resorption stark verändert.

Beispiel 4

15 60 ml Tetraethoxysilan werden unter Rühren 18 ml Wasser und 18 ml Salzsäure Masslösung zugegeben.

Nach der Hydrolyse wird diesem Ansatz ca. 40 g Hydroxylapatit zugegeben. Diese Suspension wird in einem geschlossenen zu 100% gefüllten Gefäß um eine horizontale Achse gedreht, um eine Ablagerung der Phosphate am Boden zu verhindern.

20 Nach 2 Stunden ist die Viskosität so hoch, daß das Sol durch eine Düse mit 0.2mm Durchmesser gedrückt wird und stabile Fäden erzeugt, die als zufällige Packung in eine rechteckige Form gebracht werden, daß die Fäden ca. 50% Raumauffüllung ergeben.

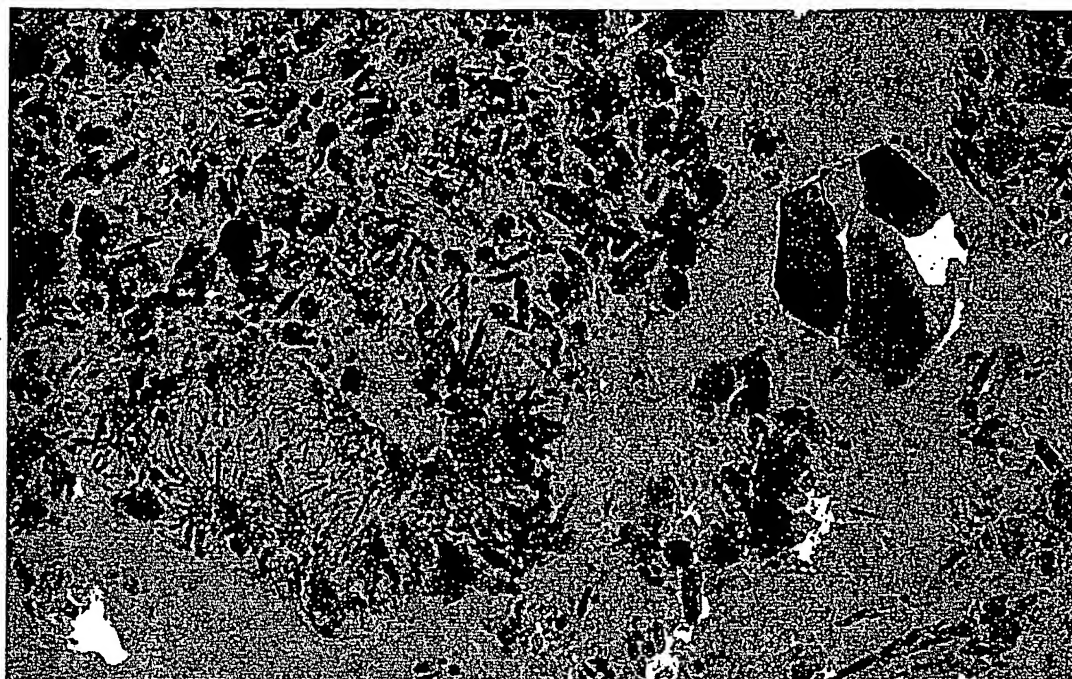
Die Probe wird nun 12 h im Exikator bei gesättigtem Ethanolampf gelagert. Anschließend erfolgt eine Trocknung bei 120 °C 2 h in einem Ofen.

Patentansprüche

1. Anorganisches resorbierbares Knochenersatzmaterial auf der Basis von Calciumphosphat,
5 dadurch gekennzeichnet:
 - a) dass ein lockeres Kristallgefüge von Calciumphosphat mit interkonnektierenden Poren im Nanometerbereich zwischen den Kristalliten vorliegt und die Kristallite nur über wenige Molekülgruppen verbunden sind, so dass die Volumenanteile, die im natürlichen Knochen durch das Kollagen eingenommen werden, jetzt interkonnektierende Poren sind,
10
 - b) dass der Feststoffgehalt des Knochenersatzmaterials minimiert und ein Einwachsen von Kollagenfasern in das Material ermöglicht wird, indem zusätzlich interkonnektierenden Poren in der Größenordnung von 1µm bis 10µm das Material durchsetzen,
 - 15 c) dass Einwachsen von Blutgefäßen durch weitere interkonnektierende Poren möglich ist, die denen der Spongiosa nachempfunden sind und im Größenbereich von 100µm bis 1000µm liegen.
2. Anorganisches Knochenersatzmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das
20 Calciumphosphat Hydroxylapatit ist, das in der Kristallitgröße bevorzugt dem biologischen Apatit des Knochens entspricht.
3. Anorganisches Knochenersatzmaterial nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass es aus Hydroxylapatit und einem lösliches Calciumphosphat besteht, das durch die Löslichkeit eine
25 schnelle Biomineralisierung der in die Mikrometerporen eingewachsenen Kollagenbündel initiiert (Calcium- und Phosphorlieferant) und in der Konzentration vorliegt, die keine die Gewebeneubildung hemmende resorptive Entzündung hervorruft.
4. Anorganisches Knochenersatzmaterial nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass
30 nanopröses SiO₂ in das lockere Kristallgefüge eingebaut ist, das bei der Materialresorption freigesetzt wird und damit die Kollagenbildung beschleunigt.

5. Anorganisches Knochenersatzmaterial nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die hohe innere Oberfläche durch synthetische oder körpereigene Wachstumsfaktoren belegt ist.
- 5 6. Verfahren zur Herstellung eines anorganischen resorbierbaren Knochenersatzmaterials, dadurch gekennzeichnet, dass eine hochviskose Suspension eines Sols eines oder mehrere Oxide der Elemente X (X=Al, Ca, Mg, P, Si, Ti, Zr), versetzt mit einem kristallinen Pulver, durch eine Düse oder ein Düsensystem gedrückt und anschließend in eine beliebige Form gebracht wird, so dass durch die Packung der Fäden aus der hochviskosen Suspension, deren Viskosität ein Verlaufen des Materials verhindert, eine offene Porenstruktur im Größenbereich der Fadendurchmesser entsteht.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Viskosität der Suspension nach dem Verlassen der Düse oder des Düsensystems vergrößert wird und damit ein Verlaufen der Fäden in der Form verhindert wird.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass durch eine schnelle Erhöhung der Temperatur der Fäden aus der hochviskosen Suspension nach dem Verlassen der Düse oder des Düsensystems Lösungsmittel verdampft und die Viskosität des Sols steigt.
- 20 9. Verfahren nach den Ansprüchen 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass durch eine schnelle Verringerung des Partialdrucks des Lösungsmittels der Suspension nach dem Verlassen der Düse oder des Düsensystems Lösungsmittel verdampft und die Viskosität der Suspension steigt.
- 25 10. Verfahren nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Fäden derart in die Form gepresst werden, dass die durch die Packung der Fäden entstandenen Poren den gewünschten Volumenanteil am Formkörper besitzen.

11. Verfahren nach den Ansprüchen 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Packung der Fäden mit einer Suspension gleicher Zusammensetzung wie die Ausgangssuspension getränkt wird, wobei hierbei eine Viskosität der Suspension gewählt wird, die gewährleistet, dass Teile der Suspension zwischen den Fäden hängen bleibt und mit der Gelbildung eine bessere Verknüpfung der Fäden ermöglicht und gleichzeitig ein Verstopfen der großen interkonnektierenden Poren verhindert, wobei die Viskosität über die Gelbildungszeit geregelt wird.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Material vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 90°C bis 200°C getrocknet wird.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Material zur Erhöhung der Festigkeit vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 600°C bis 1000°C temperaturbehandelt wird.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Material vorzugsweise mit einem Phosphatpuffer mit pH 7.2 gepuffert wird.



300 nm

Abb. 1:



Abb. 2



Abb. 3

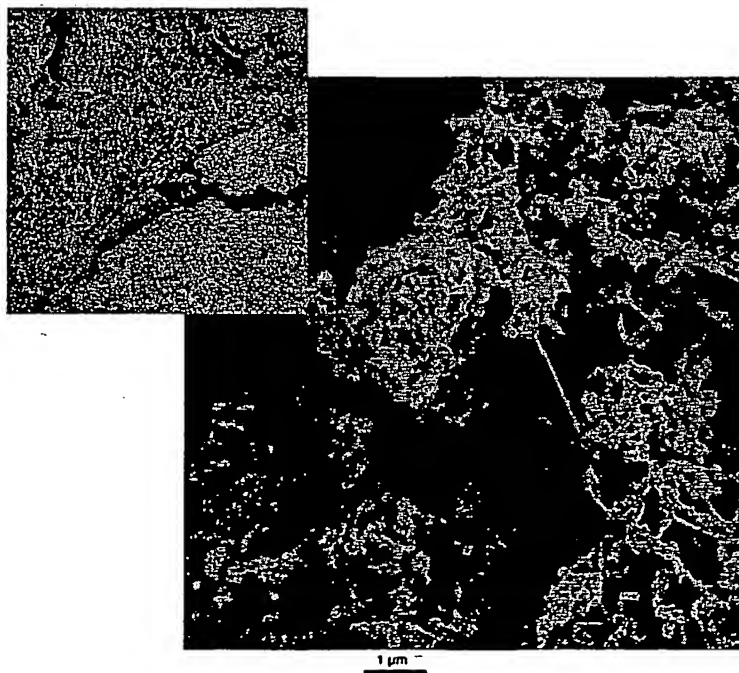


Abb. 4

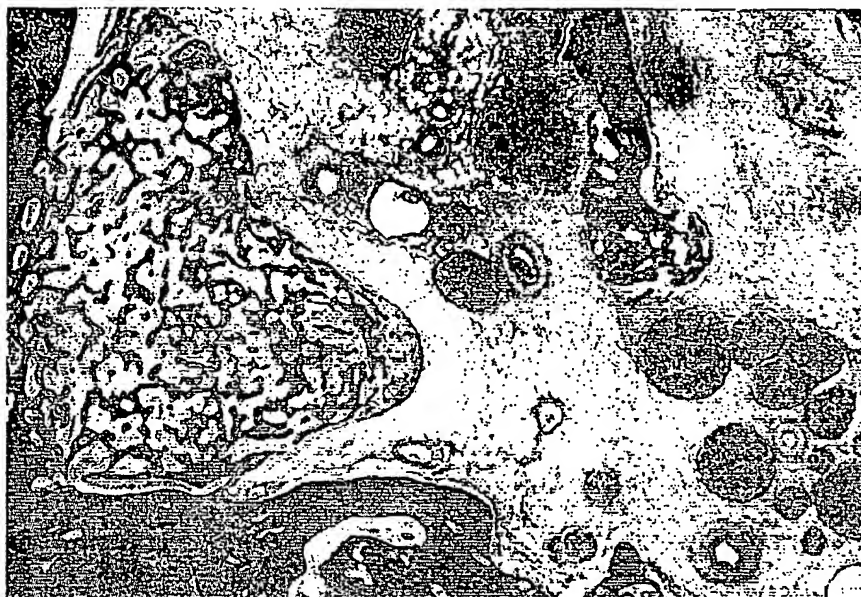
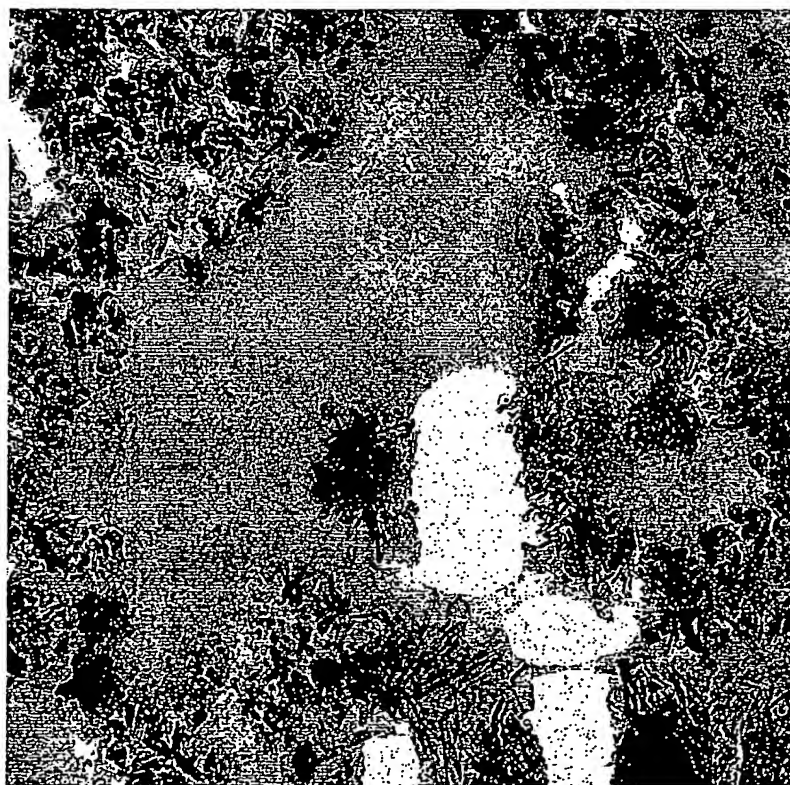


Abb. 5



200 nm

Abb.6

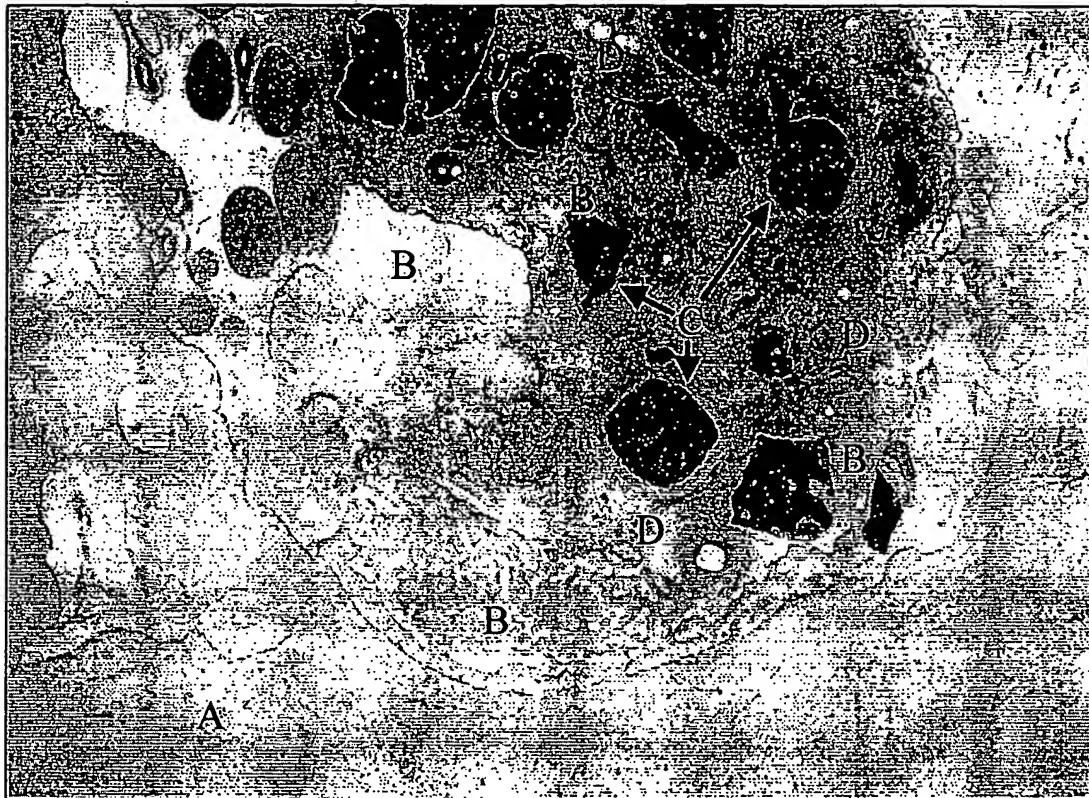


Abbildung 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/12 A61L27/56 A61L27/42 A61L27/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 25 419 A (GERBER THOMAS) 9 December 1999 (1999-12-09) cited in the application	1-4
Y	the whole document	1-4, 6-10, 12-14
X	DE 197 21 661 A (ZIMMER MARKUS ; JANSSON VOLKMAR PRIV DOZ DR ME (DE)) 26 November 1998 (1998-11-26)	1-3,5
Y	column 1, line 47-68 column 4, line 23-29 column 5, line 29 - column 6, line 26 column 7, line 19-24, 56-68	1-4, 6-10, 12-14
	--- -/-- ---	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2001

Date of mailing of the international search report

05/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00803

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 652 056 A (PEPIN JOHN N) 29 July 1997 (1997-07-29) abstract column 1, line 19-22 column 2, line 49-57 column 3, line 38-50 column 4, line 1-39 column 6, line 27-59 column 7, line 8-29 column 8, line 5-18 -----	1-3,6-13
A	WO 99 34844 A (BURGER ELISABETH HENRIETTE ;KLEIN CHRISTEL PATRICE ANITA T (NL); K) 15 July 1999 (1999-07-15) abstract page 4, line 31 -page 5, line 9 page 7, line 7-30 -----	1-3,5-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No
PCT/EP 01/00803

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19825419 A	09-12-1999	NONE	
DE 19721661 A	26-11-1998	WO 9852498 A EP 0984745 A	26-11-1998 15-03-2000
US 5652056 A	29-07-1997	NONE	
WO 9934844 A	15-07-1999	NL 1008582 C AU 1787999 A	06-07-1999 26-07-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00803

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/12 A61L27/56 A61L27/42 A61L27/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 25 419 A (GERBER THOMAS) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) in der Anmeldung erwähnt	1-4
Y	das ganze Dokument	1-4, 6-10, 12-14
X	DE 197 21 661 A (ZIMMER MARKUS ;JANSSON VOLKMAR PRIV DOZ DR ME (DE)) 26. November 1998 (1998-11-26)	1-3,5
Y	Spalte 1, Zeile 47-68 Spalte 4, Zeile 23-29 Spalte 5, Zeile 29 -Spalte 6, Zeile 26 Spalte 7, Zeile 19-24,56-68 --- -/-	1-4, 6-10, 12-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Juni 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/07/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00803

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 652 056 A (PEPIN JOHN N) 29. Juli 1997 (1997-07-29) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 19-22 Spalte 2, Zeile 49-57 Spalte 3, Zeile 38-50 Spalte 4, Zeile 1-39 Spalte 6, Zeile 27-59 Spalte 7, Zeile 8-29 Spalte 8, Zeile 5-18 ---	1-3,6-13
A	WO 99 34844 A (BURGER ELISABETH HENRIETTE ;KLEIN CHRISTEL PATRICE ANITA T (NL); K) 15. Juli 1999 (1999-07-15) Zusammenfassung Seite 4, Zeile 31 -Seite 5, Zeile 9 Seite 7, Zeile 7-30 -----	1-3,5-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In onales Aktenzeichen
PCT/EP 01/00803

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19825419 A	09-12-1999	KEINE	
DE 19721661 A	26-11-1998	WO 9852498 A EP 0984745 A	26-11-1998 15-03-2000
US 5652056 A	29-07-1997	KEINE	
WO 9934844 A	15-07-1999	NL 1008582 C AU 1787999 A	06-07-1999 26-07-1999

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.